

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-143073

(43)公開日 平成9年(1997)6月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/455	A B S		A 61 K 31/455	A B S
9/28			9/28	C
47/32			47/32	Z
47/38			47/38	C
				F

審査請求 有 請求項の数 9 FD (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平7-331217

(71)出願人 591144132

バイエル薬品株式会社

大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

(22)出願日 平成7年(1995)11月28日

(72)発明者 西岡 孝章

滋賀県甲賀郡甲賀町大字鳥居野字中山谷
121-1 バイエル薬品株式会社滋賀工場
内

(72)発明者 倉谷 健司

滋賀県甲賀郡甲賀町大字鳥居野字中山谷
121-1 バイエル薬品株式会社滋賀工場
内

(74)代理人 弁理士 小田島 平吉 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 持続性ニフェジピン製剤

(57)【要約】

【課題】 1日1回の服用で臨床的に十分な効果を発揮する持続性ニフェジピン固形製剤を提供する。

【解決手段】 芯部及び外殻部のそれぞれにニフェジピンを含有する有核錠剤であって、該錠剤からのニフェジピンの溶出率が (a) 日本薬局方の溶出試験第2法によるシンカーテストを使用する溶出試験において、

2時間後 10~40%

4時間後 30~65%

6時間後 55%以上

であり、そして (b) 日本薬局方の崩壊試験法による溶出試験において、

3時間後 20~45%

4時間後 30~65%

であることを特徴とするニフェジピン含有有核錠剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ニフェジピン及び親水性ゲル形成性高分子物質を含有する芯部と、該芯部を被覆するニフェジピン、親水性ゲル形成性高分子物質及び崩壊抑制作用物質を含有する外殻部とからなるニフェジピン含有有核錠剤であって、該錠剤からのニフェジピンの溶出率が(a)

日本薬局方の溶出試験第2法によるシンカーメソッドによる溶出試験において、

2時間後 10～40%

4時間後 30～65%

6時間後 55%以上

であり、そして(b) 日本薬局方の崩壊試験法による溶出試験において、

3時間後 20～45%

4時間後 30～65%

であることを特徴とするニフェジピン含有有核錠剤。

【請求項2】 該錠剤からのニフェジピンの溶出率が

(a) 日本薬局方の溶出試験第2法によるシンカーメソッドによる溶出試験において、

2時間後 15～35%

4時間後 35～60%

6時間後 60%以上

であり、そして(b) 日本薬局方の崩壊試験法による溶出試験において、

3時間後 25～40%

4時間後 35～60%

である請求項1記載の錠剤。

【請求項3】 該芯部と同一組成の錠剤からのニフェジピンの溶出率が、日本薬局方の溶出試験第2法によるシンカーメソッドによる溶出試験において、

4.5分後 20～70%

2時間後 65%以上

である請求項1又は2記載の錠剤。

【請求項4】 該外殻部と同一組成の錠剤からのニフェジピンの溶出率が、(a) 日本薬局方の溶出試験第2法によるシンカーメソッドによる溶出試験において、

2時間後 20～50%

4時間後 40～90%

6時間後 75%以上

であり、そして(b) 日本薬局方の崩壊試験法による溶出試験において、

3時間後 30～60%

4時間後 40～90%

である請求項1～3のいずれかに記載の錠剤。

【請求項5】 該芯部が5～90重量%の親水性ゲル形成性高分子物質を含有し、そして該外殻部が30～90重量%の親水性ゲル形成性高分子物質及び5～50重量%の崩壊抑制作用物質を含有する請求項1～4のいずれかに記載の錠剤。

【請求項6】 該芯部が10～80重量%の親水性ゲル

形成性高分子物質を含有し、そして該外殻部が35～85重量%の親水性ゲル形成性高分子物質及び7.5～40重量%の崩壊抑制作用物質を含有する請求項5記載の錠剤。

【請求項7】 該芯部が10～70重量%の親水性ゲル形成性高分子物質を含有し、そして該外殻部が40～80重量%の親水性ゲル形成性高分子物質及び10～30重量%の崩壊抑制作用物質を含有する請求項5記載の錠剤。

10 【請求項8】 該崩壊抑制作用物質がアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体である請求項1～7のいずれかに記載の錠剤。

【請求項9】 該親水性ゲル形成性高分子物質がセルロースのヒドロキシ低級アルキルエーテルである請求項1～8のいずれかに記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は持続性のニフェジピン固体製剤に関し、さらに詳しくは、1日1回投与で臨床的に十分有用な血圧降下作用を発揮する持続性のニフェジピン含有有核錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び課題】 ニフェジピンの持続性固体製剤として、従来、特定の比表面積をもつニフェジピン結晶と製薬学的に許容しうる不活性な添加剤を含有するニフェジピン含有錠剤が提案されている(特公昭59-14446号公報)が、この錠剤では臨床的に十分有用な効果を発揮するためには1日2回の投与を必要とする。

30 【0003】 しかしながら、比較的長期にわたって処置しなければならない高血圧症等の処置の場合、1日の薬剤の投与回数が多いと煩わしいばかりでなく、患者が服用を忘れたり、あるいは服用が不規則となることがあり、治療の確実性及び安全性の観点から問題となることがある。そのため、従来より、高血圧症の処置剤であるニフェジピンに対しても、1日1回で臨床的に十分有用な効果を発揮する製剤(以下、「1日1回錠」という)の開発が強く要望されている。

40 【0004】 このような要望に応えるものとして、特公平6-11699号公報には、ニフェジピンを速放性形態で含有する芯部と、ニフェジピンを徐放性形態で含有するコーティングとからなるニフェジピン固体製剤が開示されている。この固体製剤においては、コーティングを徐放性形態とするために親水性ゲル形成性重合体が使用されている。

【0005】 本発明の目的は、ニフェジピンの有効血中濃度を長時間(通常2.4時間又はそれ以上)にわたって持続し、1日1回の投与で臨床的に十分有効な効果を発揮することができニフェジピン製剤を提供することである。

【0006】本発明の他の目的は、機械的刺激の強い環境に対し耐性を有し、食物との相互作用や消化管運動依存性を最小限に抑えることのできるニフェジピン製剤を提供することである。

【0007】本発明のさらに別の目的は、芯部が徐放性であるにもかかわらず高いバイオアベイラビリティーを示し、かつ、長時間、好ましくは少なくとも24時間にわたってニフェジピンの有効血中濃度を維持する製剤を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の如き目的を達成するため、前掲の特公平6-11699号公報に開示されているような芯部とそれを被覆する外殻部のそれぞれにニフェジピンを含有する徐放性有核錠剤について検討を重ねた結果、今回、芯部をニフェジピンと親水性ゲル形成性高分子物質を含有する侵食性マトリックス構造とし、且つ外殻部をニフェジピン及び親水性ゲル形成性高分子物質に加えて、さらに崩壊抑制作用物質を含有する侵食性マトリックス構造とすることにより、前記目的を達成しうることを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0009】かくして、本発明は、ニフェジピン及び親水性ゲル形成性高分子物質を含有する芯部と、該芯部を被覆するニフェジピン、親水性ゲル形成性高分子物質及び崩壊抑制作用物質を含有する外殻部とからなるニフェジピン含有有核錠剤であって、該錠剤からのニフェジピンの溶出率が(a)日本薬局方の溶出試験第2法によるシンカーを使用する溶出試験において、

2時間後 10~40%

4時間後 30~65%

6時間後 55%以上

であり、そして(b)日本薬局方の崩壊試験法による溶出試験において、

3時間後 20~45%

4時間後 30~65%

であることを特徴とするニフェジピン含有有核錠剤を提供するものである。

【0010】本発明の錠剤は、前掲の特公平6-11699号公報に記載の製剤に比べて、外殻部に崩壊抑制作用物質を含有する点及び芯部からのニフェジピンの溶出が遅延化されている点に大きな特徴を有する。

【0011】以下、本発明の錠剤についてさらに詳細に説明する。

【0012】本発明の錠剤は、芯部とそれを被覆する外殻部とから構成される有核錠剤であり、芯部はニフェジピンと親水性ゲル形成性高分子物質を含有する。この芯部に配合される親水性ゲル形成性高分子物質は、水と接触したときに膨潤しゲル状となる高分子量の物質であり、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロ

ース(HPMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体やポリビニルアルコール等を例示することができる。中でも、セルロースのヒドロキシ低級アルキルエーテル、殊に、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)が特に好適である。ここで「低級」は炭素数6個以下であることを意味する。上記HPCとしては、粘度の異なる種々のHPC、例えば、20°Cにおける2%水溶液の粘度が約6~約10cpの低粘度HPC(HPC-L)、粘度が約150~400cpの中粘度HPC(HPC-M)及び粘度が約1000~約4000cpの高粘度HPCを用いることができる。一般に粘度の高いHPCを用いると製剤からの活性成分の放出速度は低下し、粘度の低いHPCを用いるとその放出速度は増大する傾向がみられるから、上記粘度の異なるHPCを適宜選び且つ適当に組合せることにより、芯部からのニフェジピンの放出性を調節することができる。

【0013】芯部は上記親水性ゲル形成性高分子物質を、芯部の重量を基準にして一般に5~90重量%、好ましくは10~80重量%、さらに好ましくは10~70重量%の範囲内で含有することができる。

【0014】また、芯部には、親水性ゲル形成性高分子物質のほかに、必要に応じて、例えば、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、アルファデンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプン等のデンプン類、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニトール、ソルビトール等の糖類、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等の無機塩類、パラフィン、ワックス、高級脂肪酸等の油脂類、セルロース類等の賦形剤；デンプン類、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチル starchナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、架橋ポリビニルピロリドン等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸アルミニウム等の滑沢剤；各種の食用色素等の着色剤；各種界面活性剤等の溶解補助剤などを含ませることができる。

【0015】本発明における1日1回錠という目的に対して、芯部の最終的組成は、該芯部と同一組成の錠剤からのニフェジピンの溶出率が、日本薬局方の溶出試験第2法によるシンカーを使用しない溶出試験(以下、「局方第2法溶出試験(シンカー不使用)」)において、一般に

45分後 20~70%、好ましくは25~65%、より好ましくは30~60%

2時間後 65%以上 好ましくは70%以上、より好ましくは75%以上となるように調節することが望ましい。

【0016】ここで、局方第2法溶出試験(シンカー不使用)は、下記の条件下で実施されたものである。

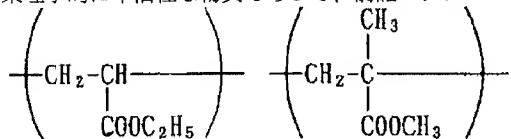
【0017】

試験液：ラウリル硫酸ナトリウムを1%含有するpH
6.8のリン酸緩衝液900ml
温 度：37°C
回転数：毎分75回転。

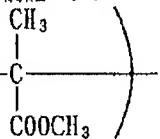
【0018】なお、上記溶出試験に用いる芯部と同一組成の錠剤としては、本発明の有核錠剤の芯部の打錠条件と同じ条件下で打錠することによって調製されたものを使用する。

【0019】一方、本発明の錠剤は、外殻部に、ニフェジピン及び親水性ゲル形成性高分子物質に加えて、さらに、崩壊抑制作用物質を含有する点に大きな特徴を有するものである。ここで崩壊抑制作用物質は、薬学的に受容可能で薬理学的に不活性な物質であって、前記ニフェ

$$\text{CH}_3$$



(I)



(II)

【0021】で示される3つの繰返し単位よりなるアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（以下、「アミノアルキルメタクリレート共重合体」という）が特に好ましい。

【0022】上記アミノアルキルメタクリレート共重合体としては、上記式(I)、(II)及び(III)の繰返し単位の重量比(I)/(II)/(III)が1/2/0.1~0.2であるものが好ましく、また、粘度が約1~約4センチストークスの範囲内にあるものが好ましい。そのようなアミノアルキルメタクリレート共重合体は市販されており、オイドラギット(Eudragit) RS又はRLなる商品名[ドイツ、レーム・ファーマ社(Roehm Pharma GmbH)製]で入手することができる。

【0023】外殻部は、かかる崩壊抑制作用物質を、該外殻部の重量を基準にして一般に5～50重量%、好ましくは7.5～40重量%、さらに好ましくは10～30重量%の範囲内で含有することができる。

【0024】また、外殻部に配合される親水性ゲル形成性高分子物質としては、芯部に配合する親水性ゲル形成性高分子物質として前述したものを同様に例示することができ、外殻部に望まれる薬剤放出性等を考慮して適宜選択することができる。

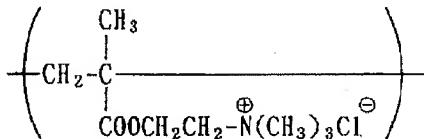
【0025】外殻部は親水性ゲル形成性高分子物質を、外殻部の重量を基準にして一般に30～90重量%、好ましくは35～85重量%、さらに好ましくは40～80重量%の範囲内で含有することができる。

【0026】さらに、外殻部は、ニフェジピン、親水性ゲル形成性高分子物質及び崩壊抑制作用物質に加えて、必要に応じて、例えば、トウモロコシデンプン、バレイ

- * ジピン及び親水性ゲル形成性高分子物質とともにpH非依存性のマトリックスを形成し、外殻部に強度を与え、もって消化管のような機械的刺激の強い環境下で該外殻部が徐々にかつ安定的に崩壊することを可能ならしめるものである。そのような崩壊抑制作用物質の例としては、徐放性製剤の基剤やフィルムとして通常使用されるpH非依存性の特定の水不溶性高分子が挙げられ、好ましくは、水不溶性のメタクリレートコポリマー、エチルセルロースや酢酸セルロースのような水不溶性セルロースを使用することができる。なかでも、下記式(I)、(II)及び(III)

[0020]

【化1】



(III)

ショデンブン、アルファデンブン、デキストリン、カルボキシメチルデンブン等のデンブン類、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニトール、ソルビトール等の糖類、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等の無機塩類、パラフィン、ワックス、高級脂肪酸等の油脂類、セルロース類等の賦形剤；デンブン類、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、架橋ポリビニルピロリドン等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸アルミニウム等の滑沢剤；各種の食用色素等の着色剤；各種界面活性剤等の溶解補助剤などを含ませることができる。

【0027】外殻部の最終的な組成は、該外殻部と同一組成の錠剤からのニフェジピンの溶出率が、(a) 日本薬局方の溶出試験第2法によるシンカーアルミニウム溶出試験(以下、「局方第2法溶出試験(シンカーアルミニウム溶出試験)」)とし、(b) 本溶出試験と(1)の溶出率の比が、(a)/(b) 0.85以上であることを確認する。

40 用)」において、
2時間後 20～50%、好ましくは25～45%
%、より好ましくは30～40%、
4時間後 40～90%、好ましくは45～85%
%、より好ましくは50～80%、
6時間後 75%以上、好ましくは80%以上、
より好ましくは85%以上
であり、そして(b) 日本薬局方の崩壊試験法による
溶出試験(以下、「局方崩壊試験装置法」という)にお
いて、
50 3時間後 30～60%、好ましくは35～55%

7
 %、より好ましくは40~50%、
 4時間後 40~90%、好ましくは45~85%、
 %、より好ましくは50~80%
 となるように調節することが望ましい。

【0028】本明細書において、局方第2法溶出試験（シンカー使用）は下記の条件下で実施されたものである。

【0029】

試験液：ラウリル硫酸ナトリウムを1%含有するpH 6.8のリン酸緩衝液900ml

温 度：37°C

回転数：毎分100回転

シンカーの固定位置：試験液の液面と攪拌翼の上端との中間で且つ容器壁から10mm離れた位置に、線径1.0mm以下の耐酸性針金で固定。

【0030】また、局方崩壊試験装置法は、下記の条件下で実施されたものである。

【0031】

試験液：ラウリル硫酸ナトリウムを1%含有するpH 6.8のリン酸緩衝液900ml

温 度：37°C

補助盤使用。

【0032】なお、上記溶出試験に用いる外殻部と同一組成の錠剤は、本発明の有核錠剤の打錠条件と同じ条件下で、ただし、芯部を用いることなく、打錠することによって調製されたものを使用する。

【0033】以上に述べた成分・組成をもつ芯部と外殻部とからなる本発明の有核錠剤は、例えば、それ自体既知の方法で芯部となる内核錠をつくり、次いで、有核打錠機（プレスコーナー）を用いて該内核錠を前述した組成の外殻部で被覆することにより製造することができる。

【0034】その際の打錠条件は厳密に制限されるものではなく、最終錠剤に望まれる溶出特性等に応じて変えることができるが、通常、内核錠（芯部）の打錠圧は0.1~1トン程度が適当であり、また有核錠の打錠圧は0.5~2トン程度が適当である。

【0035】また、芯部（内核錠）の直径は一般に3~7mmの範囲内にあり、そして最終有核錠剤（裸錠）の直径は通常7~12mmの範囲内にあるのが望ましい。

【0036】また、上記内核錠（芯部）は外殻部で被覆するに先立ち、薄いフィルムコーティングを施してもよい。該フィルムコーティング基剤としては、例えば、HPC、HPMC、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系水溶性コーティング基剤や、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系腸溶性コーティング基剤、あるいはメタアクリル酸コポリマ

ー、セラック等その他の腸溶性フィルムコーティング基剤があげられる。

【0037】さらに、最終錠剤には少なくとも1層の遮光性のフィルムコーティングを設けてよい。そのような遮光性のフィルムコーティングとしては、例えば、三ニ酸化鉄及び／又は酸化チタン等の遮光剤を適量配合したセルロース系水溶性コーティングがあげられる。該セルロース系水溶性コーティングとしては、中でも造膜性の点でHPCMを用いるのが好適であり、20°Cにおける2%水溶液の粘度が100cP以下、特に15cP以下のHPCMが特に好適である。これらのフィルムコーティング基剤には、必要に応じてポリエチレングリコール等の可塑剤を添加することができる。

【0038】このようにして調製される本発明の有核錠剤は、以下に述べる如きニフェジピンの溶出特性を発揮する。すなわち、該有核錠剤からのニフェジピンの溶出率が、（a）局方第2法（シンカー使用）溶出試験において、

2時間後 10~40%、好ましくは15~35%、
 20%、より好ましくは20~29%、

4時間後 30~65%、好ましくは35~60%、
 %、より好ましくは39~56%、

6時間後 55%以上、好ましくは60%以上、
 より好ましくは65%以上

であり、そして（b）局方崩壊試験装置法において、
 3時間後 20~45%、好ましくは25~40%

2%、より好ましくは28~35%、
 4時間後 30~65%、好ましくは35~60%

%、より好ましくは40~55%
 30 である溶出パターン（プロファイル）を示す。

【0039】本発明の有核錠剤はニフェジピンを1錠あたり一般に10~120mg、好ましくは20~90mg含有することができる。芯部と外殻部におけるニフェジピンの含有量の相対的割合は特に制限されるものではないが、芯部のニフェジピン含有量/外殻部のニフェジピン含有量の重量比は一般に1/7~3/1、特に1/5~2/1の範囲内とすることができる。

【0040】また、本発明の錠剤中に配合分散せしめられるニフェジピンの性状は特に制限されるものではないが、通常、沈降法又はレーザー回折散乱式粒度分布測定において、メティアン径が約1~30μm程度、又はガス吸着法による測定で比表面積が0.5~10m²/g程度の微粉碎されたニフェジピン結晶が好適に使用される。また、ニフェジピンをポリビニルピロリドン等と共に非晶質としたもの、ニフェジピンを一旦有機溶媒に溶解した後軽質無水ケイ酸等の多孔質物質に吸着させたもの等も使用できる。

【0041】

【作用】本発明の有核錠剤は、以上に述べた構成を有するため、経口投与後、上部消化管において消化液や水分

を吸収して外殻部が侵食マトリックスを形成するが、その機械的強度により、消化管の運動によっても容易に崩壊することなく、外側から確実に徐々にゲル状となり、時間の経過と共に表面からニフェジピンを安定に放出し、次いで外殻部のマトリックス層からの薬物放出が完了する頃、製剤は水分の少ない下部消化管に到達し、芯部からの薬物放出が開始する。

【0042】従って、本発明の錠剤は、消化管の強い蠕動／機械的運動に対する安定性が改善され、1日1回の投与でニフェジピンの有効血中濃度を維持するという優れた効果を奏する。

【0043】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

【0044】なお、実施例中、「オイドラギット R S P O L」はアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体に対するドイツ、レーム・ファーマ社の商品名である。

【0045】また、HPC-L及びHPC-Mとしてはそれぞれ、日本曹達（株）製のヒドロキシプロピルセルロース、粘度6.0～10.0 c p (2%水溶液、20°C) 及び同、粘度15.0～40.0 c p (2%水溶液、20°C) を用い、そしてHPMCとしては、信越化学工業（株）製のヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、15 c p (2%水溶液、20°C) を用いた。

【0046】実施例1

ニフェジピン（微粉碎結晶）	7.0 g
乳糖	16.4 g
HPC-L	21.4 g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム0.2 gを加えて混合した後、単発打錠機（Korsch EKO）を用いて打錠圧0.5トンで打錠して、1錠重量が45 mgの芯部錠剤（直径5 mm、厚み2 mm）を作製した。

【0047】

ニフェジピン（微粉碎結晶）	33.0 g
HPC-L	116.7 g
HPC-M	49.0 g
オイドラギット R S P O L	50.0 g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム1.3 gを加えて混合した。この組成物を外殻部とし、先に作製した芯部錠剤と共に有核打錠機（菊水クリーンプレスコレクト18 D C）を用いて打錠圧1トンで打錠して、1錠中ニフェジピンを40 mg含有する重量295 mgの有核錠剤（直径9 mm、厚み5 mm）を作製した。さらに、

H P M C (15 c p)	3.0 mg
ポリエチレングリコール4000	1.0 mg
三二酸化鉄	1.0 mg

から成るフィルムコーティングを施し、総重量300 mgの錠剤を製した。

【0048】実施例2

ニフェジピン（微粉碎結晶）	15.0 g
乳糖	24.1 g
HPC-L	5.7 g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム0.2 gを加えて混合した後、単発打錠機（Korsch EKO）を用いて打錠圧0.5トンで打錠して、1錠重量が45 mgの芯部錠剤（直径5 mm、厚み2 mm）を作製した。

【0049】

ニフェジピン（微粉碎結晶）	25.0 g
HPC-L	124.7 g
HPC-M	49.0 g
オイドラギット R S P O L	50.0 g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム1.3 gを加えて混合した。この組成物を外殻部とし、先に作製した芯部錠剤と共に有核打錠機（菊水クリーンプレスコレクト18 D C）を用いて打錠圧1トンで打錠して、1錠中ニフェジピンを40 mg含有する重量295 mgの有核錠剤（直径9 mm、厚み5 mm）を作製した。さらにこれに実施例1と同様のフィルムコーティングを施した。

【0050】実施例3

ニフェジピン（微粉碎結晶）	7.5 g
乳糖	20.3 g
HPC-L	17.0 g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム0.2 gを加えて混合した後、単発打錠機（Korsch EKO）を用いて打錠圧0.5トンで打錠して、1錠重量が45 mgの芯部錠剤（直径5 mm、厚み2 mm）を作製した。

【0051】

ニフェジピン（微粉碎結晶）	12.5 g
HPC-L	141.2 g
HPC-M	45.0 g
オイドラギット R S P O L	50.0 g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム1.3 gを加えて混合した。この組成物を外殻部とし、先に作製した芯部錠剤と共に有核打錠機（菊水クリーンプレスコレクト18 D C）を用いて打錠圧1トンで打錠して、1錠中ニフェジピンを20 mg含有する重量295 mgの有核錠剤（直径9 mm、厚み5 mm）を作製した。さらにこれに実施例1と同様のフィルムコーティングを施した。

【0052】実施例4

ニフェジピン（微粉碎結晶）	3.75 g
乳糖	26.05 g
HPC-L	20.0 g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム0.2gを加えて混合した後、単発打錠機(Korsch EKO)を用いて打錠圧0.5トンで打錠して、1錠重量が50mgの芯部錠剤(直径5mm、厚み2mm)を作製した。

【0053】

ニフェジピン(微粉碎結晶)	6.25g
HPC-L	147.45g
HPC-M	45.0g
オイドラギットRSPOL	50.0g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム1.3gを加えて混合した。この組成物を外殻部とし、先に作製した芯部錠剤と共に有核打錠機(菊水クリーンプレスコレクト18DC)を用いて打錠圧1トンで打錠して、1錠中ニフェジピンを20mg含有する重量300mgの有核錠剤(直径9mm、厚み5mm)を作製した。さらにこれに実施例1と同様のフィルムコーティングを施した。

【0054】比較例1

ニフェジピン(微粉碎結晶)	7.0g
乳糖	15.0g
コーンスターク	17.85g
架橋ポリビニルピロリドン	5.0g
結晶セルロース	5.0g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム0.15gを加えて混合した後、単発打錠機(Korsch EKO)を用いて打錠圧0.5トンで打錠して、1錠重量が50mgの芯部錠剤(直径5mm、厚み2mm)を作製した。

【0055】

ニフェジピン(微粉碎結晶)	33.0g
HPC-L	110.0g
HPC-M	70.0g
乳糖	35.3g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム1.7gを加えて混合した。この組成物を被覆部(外殻部)とし、先に作製した芯部錠剤と共に有核打錠機(菊水クリーンプレスコレクト18DC)を用いて打錠圧1トンで打錠して、1錠中ニフェジピンを40mg含有する重量300mgの有核錠剤(直径9mm、厚み5mm)を作製した。さらにこれに実施例1と同様のフィルムコーティングを施した。

【0056】比較例2

ニフェジピン(微粉碎結晶)	15.0g
乳糖	10.0g
架橋ポリビニルピロリドン	5.0g
結晶セルロース	17.2g
ポリビニルピロリドン	1.8g
ポリソルベート80	0.8g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。こ

れにステアリン酸マグネシウム0.2gを加えて混合した後、単発打錠機(Korsch EKO)を用いて打錠圧0.5トンで打錠して、1錠重量が50mgの芯部錠剤(直径5mm、厚み2mm)を作製した。

【0057】

ニフェジピン(微粉碎結晶)	25.0g
HPC-L	25.0g
HPC-M	155.0g
乳糖	44.0g

10 上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム1.0gを加えて混合した。この組成物を被覆部(外殻部)とし、先に作製した芯部錠剤と共に有核打錠機(菊水クリーンプレスコレクト18DC)を用いて打錠圧1トンで打錠して、1錠中ニフェジピンを40mg含有する重量300mgの有核錠剤(直径9mm、厚み5mm)を作製した。さらにこれに実施例1と同様のフィルムコーティングを施した。

【0058】比較例3

ニフェジピン(微粉碎結晶)	33.0g
HPC-L	2.7g
HPC-M	163.0g
オイドラギットRSPOL	50.0g

上記原料を均一に混合し造粒後、乾燥し、整粒した。これにステアリン酸マグネシウム1.3gを加えて混合した。この組成物を外殻部とし、実施例1で作製したと同じ芯部錠剤と共に有核打錠機(菊水クリーンプレスコレクト18DC)を用いて打錠圧1トンで打錠して、1錠中ニフェジピンを40mg含有する重量295mgの有核錠剤(直径9mm、厚み5mm)を作製した。さらに30これに実施例1と同様のフィルムコーティングを施した。

【0059】試験例

実施例1、2及び比較例1～3の各錠剤及び市販の1日2回投与型持続性ニフェジピン錠剤(商品名:アダラートL錠20mg;ニフェジピン20mg含有)を各1錠健常成人男子12名に空腹時に単回経口投与したときのニフェジピンの血中動態を比較した。結果を表1に示す。

【0060】

【表1】

13
表1：ニフェジピンの血中動態

試験錠剤	最低血中濃度 C_{24}^* (ng/ml)	(平均±標準偏差)	
		血中濃度曲線下面積 AUC(ng·hr/ml)	
実施例 1	12.4±6.0	815.2±424.0	
実施例 2	12.6±7.2	793.7±382.8	
比較例 1	7.9±4.7	858.7±391.4	
比較例 2	7.1±5.1	647.7±452.5	
比較例 3	5.6±4.3	506.6±286.2	
アダラート-1錠	3.1±2.0	391.5±156.0	

* 投与24時間後の血中濃度

【0061】以上の結果から明らかなどおり、本発明に従う実施例の錠剤を投与したとき、投与24時間後のニフェジピンの血中濃度は、市販の1日2回投与型持続性ニフェジピン錠剤を投与したときの投与12時間後のニフェジピンの血中濃度以上であった。従って、実施例の*

表2：錠剤からのニフェジピンの溶出率(%)

	(平均±標準偏差)				
	局方第2法(シンカー使用)		崩壊試験装置法		
	2時間	4時間	6時間	3時間	4時間
実施例 1	27.9±0.8	54.9±1.1	80.6±4.5	37.3±2.3	49.5±3.8
実施例 2	26.4±0.2	48.7±0.4	90.5±10.8	31.2±1.6	43.3±4.8
比較例 1	30.7±0.1	78.2±2.8	103.5±1.0	95.1±3.0	102.8±1.1
比較例 2	12.1±0.9	26.8±1.1	46.9±11.5	53.4±17.4	76.6±9.1
比較例 3	12.8±0.3	28.7±0.6	43.6±1.0	18.6±1.1	25.2±1.2
実施例 2の外殻部錠剤	36.8±0.8	67.9±1.1	89.5±1.0	43.5±1.4	55.9±1.9

【0066】実施例1、2及び比較例1～2で作製した有核錠剤の芯部と同一組成の錠剤からのニフェジピンの溶出パターンを表3に示す。

【0067】

【表3】

表3：芯部からのニフェジピンの溶出率(%)

	局方第2法溶出試験(シンカー不使用)	
	(平均±標準偏差)	
	45分	120分
実施例 1	44.2±4.7	99.6±3.3
実施例 2	49.8±9.8	96.4±0.8
比較例 1	>75	-
比較例 2	>75	-

* 錠剤は投与後少なくとも24時間は薬理効果を維持することが期待される。更に、実施例の錠剤を投与したとき、ニフェジピンの最高血中濃度は、市販の1日2回投与型持続性ニフェジピン錠剤を投与したときのそれとほぼ同等であった。

【0062】そして、実施例の錠剤を投与したときの血中濃度曲線下面積(AUC)は、市販の1日2回投与型持続性ニフェジピン錠剤を投与したときのそれのほぼ2倍であり、優れたバイオアベイラビリティーを示すことが確認された。

【0063】一方、比較例の錠剤と比較すると、24時間後のニフェジピンの血中濃度は、実施例の錠剤を投与したときの方が高かった。

【0064】実施例1、2及び比較例1～3で作製した有核錠剤、及び実施例2の外殻部と同一組成の錠剤からのニフェジピンの溶出パターンを表2、図1及び図2に示す。

【0065】

【表2】

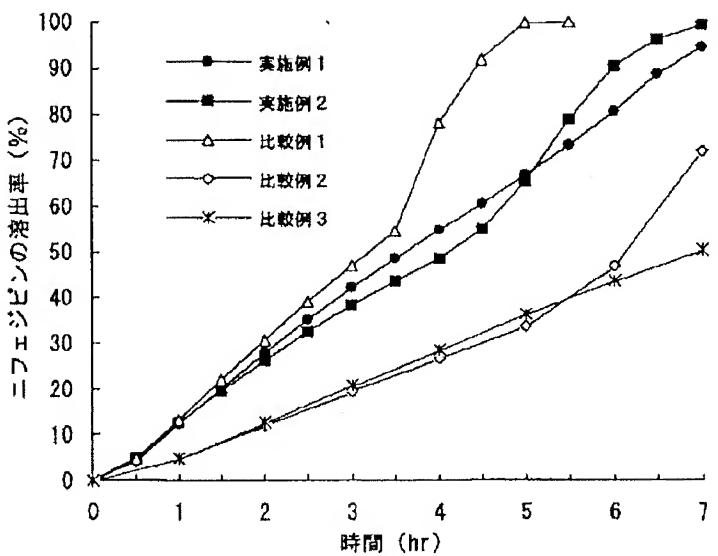
	(平均±標準偏差)				
	局方第2法(シンカー使用)		崩壊試験装置法		
	2時間	4時間	6時間	3時間	4時間
実施例 1	27.9±0.8	54.9±1.1	80.6±4.5	37.3±2.3	49.5±3.8
実施例 2	26.4±0.2	48.7±0.4	90.5±10.8	31.2±1.6	43.3±4.8
比較例 1	30.7±0.1	78.2±2.8	103.5±1.0	95.1±3.0	102.8±1.1
比較例 2	12.1±0.9	26.8±1.1	46.9±11.5	53.4±17.4	76.6±9.1
比較例 3	12.8±0.3	28.7±0.6	43.6±1.0	18.6±1.1	25.2±1.2
実施例 2の外殻部錠剤	36.8±0.8	67.9±1.1	89.5±1.0	43.5±1.4	55.9±1.9

【図面の簡単な説明】

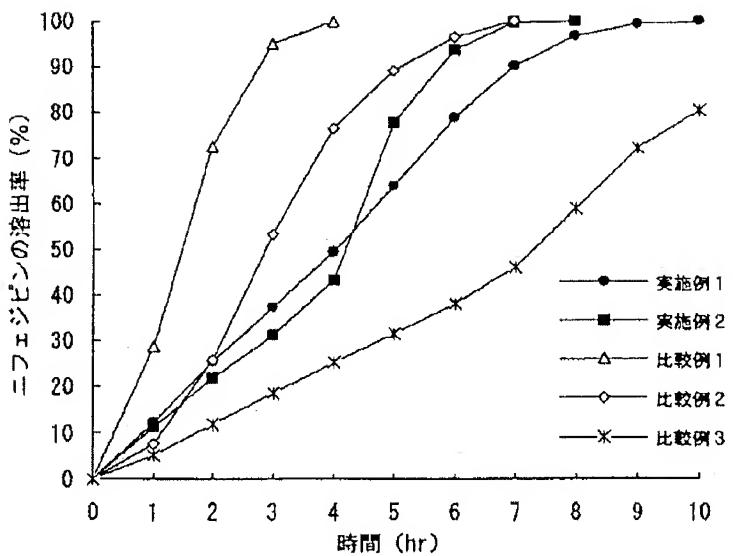
【図1】実施例及び比較例の各錠剤からのニフェジピンの局方第2法溶出試験(シンカー使用)による溶出パターンを示す。

【図2】実施例及び比較例の各錠剤からのニフェジピンの局方崩壊試験装置法による溶出パターンを示す。

【図1】

日本薬局方溶出試験第2法
(シンカー有り)による溶出試験

【図2】



崩壊試験装置法による溶出試験

フロントページの続き

(72)発明者 金崎 治雄
滋賀県甲賀郡甲賀町大字鳥居野字中山谷
121-1 バイエル薬品株式会社滋賀工場
内

(72)発明者 ヘルムート・ルフテンベルク
ドイツ連邦共和国53859ニーダーカツセ
ル・ヴィントミューレンシュトラツセ11ア
ー

(72)発明者 ウルリッヒ・テンター
ドイツ連邦共和国42655ゾーリンゲン・ホ
ッセンハオザーシュトラツセ123

(72)発明者 アンドレアス・オーム
ドイツ連邦共和国41468ノイス・ザンクト
ガオルクシュトラツセ36